

FOR  
⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A)

昭63-146818

⑤ Int.Cl.<sup>4</sup>

識別記号

庁内整理番号

⑬ 公開 昭和63年(1988)6月18日

A 61 K 31/40  
// C 07 D 207/12

ADY

7330-4C  
7242-4C

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑭ 発明の名称 ウイルス性疾患処置剤

⑮ 特 願 昭62-181718

⑯ 出 願 昭62(1987)7月20日

優先権主張 ⑰ 昭61(1986)7月22日 ⑱ 日本(JP) ⑲ 特願 昭61-173217

⑳ 発 明 者 上 野 隆 三 兵庫県西宮市南郷町10-27  
㉑ 発 明 者 上 野 隆 司 京都府京都市左京区下鴨宮崎町2-23  
㉒ 発 明 者 田 畑 昭 彦 兵庫県西宮市高塚町7-14  
㉓ 出 願 人 株式会社 上野製薬応 大阪府大阪市東区高麗橋2丁目31番地  
用研究所  
㉔ 代 理 人 弁理士 青山 葆 外1名

明 細 書

1. 発明の名称

ウイルス性疾患処置剤

2. 特許請求の範囲

(1) アニソマイシンまたはその塩を有効成分とするウイルス性疾患処置剤。

(2) 外用薬としての剤形を有する、特許請求の範囲第1項記載の剤。

3. 発明の詳細な説明

[産業上の利用分野]

この発明は、ウイルス性疾患処置剤に関するものである。

[背景技術および発明の経緯]

細菌性疾患に対する医薬に比較して、ウイルス性疾患に対する医薬の開発は大幅に遅れている。化学的に合成された物質の中には抗ウイルス活性を有するものが少なくないが、副作用が大きいために実用に供し難いものが多い。したがって、副作用のない抗ウイルス剤の出現が望まれている。この発明者は、既知天然物質の中で抗ウイルス活

性を有するものを探索した結果、抗原虫活性を有し、フラゲシジン(Flagecidin)の商標名で市販されていたアニソマイシン(Anisomycin)が、DNAウイルスにもRNAウイルスにも抗ウイルス作用を有することを見出し、この発明を完成した。  
[先行技術]

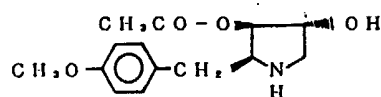
アニソマイシンの製造法としては、ストレプトマイセス・グリセオルス(*Streptomyces griseolus*) ATCC 11796の培養液からpH 9でメチルイソブチルケトンにより抽出する方法(米国特許第2691618号)および合成法[カナディアン・ジャーナル・オブ・ケミストリー(Can. J. Chem.) 47巻2421頁、ケミカル・アンド・ファーマシューティカル・ビュレチン(Chem. Pharm. Bull.) 16巻2086頁、17巻1405頁]が知られている。また、市販品として入手することもできる。

[発明の記載]

すなわち、この発明は、アニソマイシンまたはその塩を有効成分とするウイルス性疾患処置剤である。

ここにいう処置には、予防および治療を含めたあらゆる管理が含まれるものとする。

アニソマイシンは、下記構造式



を有する物質であり、その化学名は3-アセトキシ-4-ヒドロキシ-2-(p-メトキシベンジル)ピロリジンである。

上記アニソマイシンは、発酵法または合成法のいずれで得たものでもよい。また、例えば合成法で得たものの場合、立体配置の異なるものとの混合物であってもよい。

この発明で用いるアニソマイシンの塩としては、塩酸塩、硝酸塩、硫酸塩、りん酸塩等の無機酸塩、および酢酸塩、酒石酸塩、トルエンスルホン酸塩等の有機酸塩が含まれる。

上記アニソマイシンまたはその塩の投与量は、体外または体内において抗ウイルス活性を生ずる

リド、ソルビタン脂肪酸エステル、ポリオキシエチレンラウリルエーテル等)、湿潤剤(グリセリン、ソルビット等)、防腐剤(パラオキシ安息香酸エチル等)、酸化防止剤(BHA等)、pH調節剤(クエン酸等)、懸濁剤(CMC等)、等張化剤(塩化ナトリウム等)および他の常用添加剤を加えることができる。

上記担体および添加剤を用いて作る製剤には、軟膏(油性および親水)、ローション剤、リニメント剤、クリーム剤、水剤、吸入剤、点眼剤、注射剤、錠剤等が含まれる。

対象ウイルスとしては、ヘルペスウイルス科(Herpesviridae、例えば単純性ヘルペス)、ポックスウイルス科(Poxviridae、例えば痘そう)、アデノウイルス科(Adenoviridae)等のDNAウイルス、およびドガウイルス科(Togaviridae、例えば日本脳炎、風疹)、パラミクソウイルス科(Paramyxoviridae、例えばおたふくかぜ)、オルトミクソウイルス科(Orthomyxoviridae、例えばインフルエンザ)、ラブドウイルス科(Rhabdovirid

に十分な量であるが、一般に抗原虫活性を生ずる量〜その10分の1程度であり、0.25〜100μg/㎖(好ましくは0.5〜10μg/㎖)または0.2〜200mg/kg(好ましくは0.5〜25mg/kg)である。具体的な投与量は、症状、患者の年齢、投与方法等によって異なる。好ましい投与方法は局所投与(外用)であるが、注射、吸入、経口投与も可能である。

投与に際しては、有効成分を投与に適した医薬用担体と混合して、常用の医薬製剤の形で投与することができる。このような担体には、流動パラフィン、ワセリン、シリコン油、脂肪族高級アルコール類(セチルアルコール、オレイルアルコール等)、脂肪酸エステル類(マイクロクリスタリンワックス、イソプロピルミリステート等)、ラノリン、プラスチック(流動パラフィンとポリエチレンの混合物)、ポリエチレングリコール、プロピレングリコール、グリセリン、水、アラビアゴム、ぶどう糖、乳糖、でんぷん等が含まれる。また、必要に応じて、乳化剤(脂肪酸モノグリセ

ol、例えば水泡性口内炎)、レトロウイルス科(Retroviridae、例えばエイズ)等のRNAウイルスが含まれる。

この発明で用いるアニソマイシンおよびその塩の急性毒性(LD<sub>50</sub>)は、ラットに静脈注射した場合167mg/kg、経口投与した場合72mg/kgである。

#### [実施例]

以下、実施例によりこの発明をさらに詳細に説明し、試験例によりこの発明の効果を明らかにする。

#### 実施例1

(A)アニソマイシン	0.05g
イソプロピルミリステート	5g
(B)プラスチック	94.95g

Aを混合し、これをBに攪拌しながら徐々に加え、均一化して油性軟膏とする。

#### 実施例2

(A)アニソマイシン	0.05g
ポリエチレングリコール(400)	11.95g

(B)ポリエチレングリコール(400) 12g

ポリエチレングリコール(4000) 76g

Bを70℃で融解し、これに予じめ混合したAを50℃で加え、固化するまで攪拌し均一化して親水軟膏とする。

## 試験例1

## (イ)検液の調製

アニソマイシンをDMSO(ジメチルスルホキシド)に200 $\mu$ g/ $\mu$ lとなる様に溶かし、これをDMSOで5段階2倍希釈し、供試培地に0.5%になるように添加し、0.45 $\mu$ mのメンブランフィルターで濾過滅菌した。

## (ロ)抗DNAウイルス活性スクリーニング方法

供試ウイルスとしては、ヘルpes・シンプレックス・ウイルス(Herpes Simplex Virus)I型KOS株および同II型SAVAGE株を用いた。宿主細胞としては、ベロ細胞(Vero Cell)を用い、5%牛牛血清添加MEM培地で増殖させた。スクリーニング方法は常法に従って行った。すなわち、ベロ細胞を短試験管に接種し、単層を形成

移し、-80℃と37℃の間で凍結融解を3回反復した。その後、5段階10倍希釈した検液について、ブラーク法によりウイルス収量の検定を行った。

## (ニ)結果

結果は、それぞれ下表に示す通りである。

## 1. ヘルpes・シンプレックス・ウイルス(HSV)I型KOS株

アニソマイシンの濃度( $\mu$ g/ $\mu$ l)	ウイルスの収量PFU/ $\mu$ l( $\times 10^7$ )	阻害率(%)
0	2.6	
1	0.000095	99.99
0.5	0.011	99.6
0.25	0.36	86
0.125	1.3	50
0.063	3.2	-23

した時に供試ウイルス液の0.1 $\mu$ l(a.o.i.=0.2)を注入して1時間放置し、ウイルスを細胞に吸着させ、未吸着ウイルスを吸引除去後、薬剤を含むMEM培地を加えて20時間培養した。培養終了後、-80℃と37℃の間の凍結融解を3回繰り返した後、5段階10倍希釈した検液について、ブラーク法により、ウイルス収量の検定を行った。

## (ハ) 抗RNAウイルス活性スクリーニング方法

供試ウイルスとしては、コクサッキー・ウイルス(Coxsackie virus)B<sub>4</sub>を用いた。宿主細胞としては、BSC-40細胞を用い、10%新生仔牛血清添加MEM培地で増殖させた。スクリーニング方法は常法に従って行った。すなわち、BSC-40細胞を $\Phi$ 3.5cmのシャーレにまき、細胞が単層を形成した時に供試ウイルスの0.1 $\mu$ l(a.o.i.=0.01)を注入して1時間放置し、ウイルスを細胞に吸着させた後、薬剤を含むMEM培地を2 $\mu$ lずつ加えて18時間培養した。培養終了後、ボルスコン棒で細胞をはぎとり、セラムチューブに

## 2. ヘルpes・シンプレックス・ウイルス(HSV)II型SAVAGE株

アニソマイシンの濃度( $\mu$ g/ $\mu$ l)	ウイルスの収量PFU/ $\mu$ l( $\times 10^5$ )	阻害率(%)
0	4.1	
1	0.00038	99.99
0.5	0.017	99.6
0.25	0.14	97
0.125	1.6	61
0.063	4.2	-2

3. コクサッキー・ウイルス(Coxsackievirus)B<sub>4</sub>

アニソマイシンの濃度( $\mu$ g/ $\mu$ g)	ウイルスの収量PFU/ $\mu$ l( $\times 10^5$ )	阻害率(%)
0	4.2	
1	0.01	99.8
0.5	0.06	98.6
0.25	0.54	87
0.125	1.9	55
0.063	2.4	43

上記の結果から、アニソマイシンがDNAウイルスにもRNAウイルスにも抗ウイルス活性を有することがわかった。

特許出願人 株式会社上野製薬応用研究所

代理人 弁護士 青山 葆 ほか1名

10/470,991

DERWENT-ACC-NO: 1988-209826

DERWENT-WEEK: 198830

COPYRIGHT 1999 DERWENT INFORMATION LTD

TITLE: Remedy for viral diseases - contains  
anisomycin or its salts as active ingredient

PATENT-ASSIGNEE: UENO SEIYAKU OYO KENKYUSHO KK[UENS]

PRIORITY-DATA: 1986JP-0173217 (July 22, 1986) ,  
1987JP-0181718 (July 20, 1987)

PATENT-FAMILY:

PUB-NO	PUB-DATE	LANGUAGE
PAGES	MAIN-IPC	
JP 63146818 A	June 18, 1988	N/A
004	N/A	

APPLICATION-DATA:

PUB-NO	APPL-DESCRIPTOR	APPL-NO
APPL-DATE		
JP 63146818A	N/A	1987JP-0181718
July 20, 1987		

INT-CL (IPC): A61K031/40, C07D207/12

ABSTRACTED-PUB-NO: JP 63146818A

BASIC-ABSTRACT:

Anisomycin is produced by fermentation of Streptomyces griseolus ATCC 11796 or chemical synthesis. Pref. dose of anisomycin for viral diseases is 1-1/10 times that for protozoa, i.e., 0.5-10 micro.g/ml or 0.5-25 mg/kg. Pref. administration is by local application (external), but injection, inhalation and oral admin. are possible. Anisomycin is effective for DNA virus such as Herpesviridae, Poxviridae and Adenoviridae and RNA virus such as

Pagamyxoviridae, Orthomyxoviridae, Rhabdoviridae, Tagaviridae and Retroviridae.

LD50 value for rate is 167 mg/kg (i.v.) and 72 mg/kg (p.o.).

USE/ADVANTAGE - Anisomycin is used as an antiprotozoal drug and is commercially available as 'Flagecidin'. Active for both DNA and RNA viruses. This antiviral medicine has little side effects.

CHOSEN-DRAWING: Dwg.0/0

TITLE-TERMS: REMEDY VIRUS DISEASE CONTAIN ANISOMYCIN SALT  
ACTIVE INGREDIENT

ADDL-INDEXING-TERMS:

ANTIVIRAL ANTI PROTOZOA

DERWENT-CLASS: B03 C02 D16

CPI-CODES: B02-A; B11-A; B12-A06; B12-B01; C02-A; C11-A;  
C12-A06; C12-B01;  
D05-C02;

CHEMICAL-CODES:

Chemical Indexing M2 \*01\*

Fragmentation Code

F012 F013 F014 F423 G013 G100 H4 H401 H421 H5  
H541 H8 J0 J011 J2 J221 M1 M123 M132 M210  
M211 M262 M272 M281 M311 M321 M342 M413 M510 M521  
M531 M540 M630 M640 M650 M781 M800 M903 M904 P210  
Q233 V0 V010

Specific Compounds

11721U 11722U

Registry Numbers

3102R 1678D

SECONDARY-ACC-NO:

CPI Secondary Accession Numbers: C1988-093772

PAT-NO: JP363146818A  
DOCUMENT-IDENTIFIER: JP 63146818 A  
TITLE: TREATING AGENT FOR VIRAL DISEASE  
PUBN-DATE: June 18, 1988

## INVENTOR-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
UENO, RYUZO	
UENO, TAKASHI	
TABATA, AKIHIKO	

## ASSIGNEE-INFORMATION:

NAME	COUNTRY
KK UENO SEIYAKU OYO KENKYUSHO N/A	

APPL-NO: JP62181718  
APPL-DATE: July 20, 1987

INT-CL (IPC): A61K031/40 , C07D207/12

## ABSTRACT:

PURPOSE: To obtain the titled treating agent, containing anisomycin or a salt thereof as an active ingredient and having antiviral action on both DNA viruses and RNA viruses.

CONSTITUTION: A treating agent containing anisomycin [3-acetoxy-4-hydroxy-2-(p-methoxybenzyl)pyrrolidine] expressed by the formula or a salt thereof as an active ingredient. The dose of the above-mentioned active ingredient is 0.25~100 $\mu$ g/ml, preferably 0.5~10 $\mu$ g/ml or 0.2~200mg/kg, preferably 0.5~25mg/kg. Object viruses include DNA viruses of the families Herpesviridae, Poxviridae, e.g. smallpox, Adenoviridae, etc., RNA viruses of the families Togaviridae, e.g. Japanese encephalitis, Paramyxoviridae, e.g. parotitis, Retroviridae, e.g. acquired immunodeficiency syndrome (AIDS), etc.

COPYRIGHT: (C)1988,JPO&Japio